

**METHOD AND MEANS FOR DIALYSIS****Publication number:** JP6500946 (T)**Publication date:** 1994-01-27**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

- **international:** **A61M1/14; A61M1/16; G05B13/04; A61M1/36; A61M1/14; A61M1/16; G05B13/04; A61M1/36; (IPC1-7): A61M1/14**

- **European:** **A61M1/16; G05B13/04B**

**Application number:** JP19920501954T 19920703**Priority number(s):** IT1991TO00527 19910705**Also published as:**

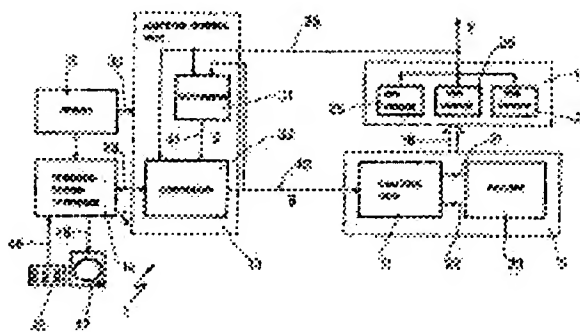
WO9300938 (A1)  
IT1252601 (B)  
ES2084366 (T3)  
EP0547210 (A1)  
EP0547210 (B1)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 6500946 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9300938 (A1)**

Means (1) for dialysis comprising a dialysis unit (11) which receives inputs of programmable machine parameters (U &cir& NOT ), a group of sensors (12) for measuring the patient parameters (Y &cir& NOT ) which have to be monitored, and a control unit (13) of the adaptive type which causes these patient parameters to vary in a predetermined desired way (YD) is described. The desired changes are specified by the operator at the start of the session and can be modified during its course via a system-operator interface (14) which allows the operator to monitor the system completely. The control unit (13) is based on a mathematical model of the patient-dialysis unit system (5), for which the inputs are the machine parameters (U &cir& NOT ) and whose outputs are the patient parameters (Y &cir& NOT ) and it consists of an estimator (31) which estimates the parameters (K &cir& NOT ) in the model and a controller (32) which determines the vector (U &cir& NOT ) of the machine parameters which have to be passed to the dialysis unit (11) on the basis of the desired patient parameters (YD), the actual patient parameters (Y &cir& NOT ) and estimated patient parameters (K &cir& NOT ).





(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平6-500946

第1部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)2月3日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 M 1/14	3 5 3	8718-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 9 頁)

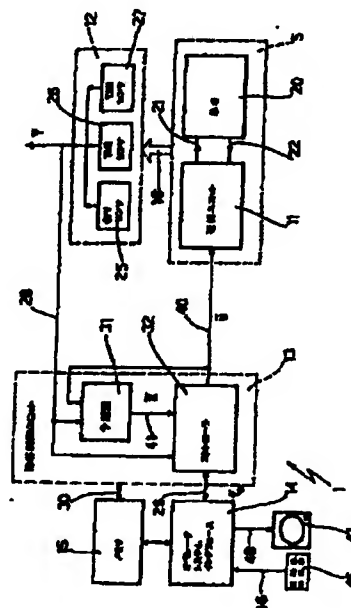
(21) 出願番号 特願平5-501954  
 (86) (22) 出願日 平成4年(1992)7月3日  
 (85) 翻訳文提出日 平成5年(1993)3月4日  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP92/01498  
 (87) 国際公開番号 WO93/00938  
 (87) 国際公開日 平成5年(1993)1月21日  
 (31) 優先権主張番号 TO91A000627  
 (32) 優先日 1991年7月5日  
 (33) 優先権主張国 イタリア (IT)  
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), CA, JP, US

(71) 出願人 ホスバル リミテッド  
 スイス国シーエイチ 4008 パーゼル, ド  
 ルナッヘルシュトラッセ 8  
 (72) 発明者 ロッシー, マルコ  
 イタリア国アイー モデナ, 41036 メ  
 ドラ, ピア ミラノ 5  
 (72) 発明者 パオリニ, フランチェスコ  
 イタリア国アイー 87100 コセンザ,  
 ピアーレ デラ レバブリカ, 110  
 (74) 代理人 弁理士 浅村 靖 (外3名)

(54) 【発明の名称】 透析方法及び透析手段

(57) 【要約】

プログラム可能な機械パラメータ (U) の入力を受け取る透析ユニット (11) と、監視すべき患者パラメータ (Y) を測定するグループのセンサ (25) と、これらの患者パラメータを所定の所望方法 (Y<sub>o</sub>) により変化させる適応型式の制御ユニット (18) とを説明する。前記所望の変化は、処置期間の開始でオペレータにより指定されると共に、処置期間中に装置の完全性を前記オペレータに監視させるシステム・オペレータ・インタフェース (14) を介して変更可能である。前記制御ユニット (18) は、入力が機械パラメータ (U) であり、その出力が患者パラメータ (Y) である患者-透析ユニット装置 5 の数学的なモデルに基づいており、前記モデルにおけるパラメータ (K) を予測する予測器 (31) と、所望の患者パラメータ (Y<sub>o</sub>)、実際の患者パラメータ (Y) 及び予測した患者パラメータ (K) に基づいて透析ユニット (11) に転送すべき機械パラメータのベクトル (U) を決定するコントローラ (82) とからなる。



## 請求の範囲

1. 使用の際に透析処置を受ける患者に接続される透析ユニット(11)と、時間の経過により変化する患者パラメータの所望値(Y<sub>0</sub>)を記憶するメモリ(15)と、前記患者パラメータの実際値(Y)を測定する少なくとも一つのセンサ(25)と、前記メモリ(15)及び前記センサ(25)に接続されて前記患者パラメータの前記実際値(Y)及び所望値(Y<sub>0</sub>)を受け取る制御ユニット(13)とを備え、前記制御ユニット(13)は前記透析ユニット(11)に供給される少なくとも一つの機械パラメータの値(U)を決定して前記患者パラメータを制御することが可能な透析装置において、前記制御ユニット(13)は、透析処置に対する患者の反応に関連した患者パラメータの値を予測することが可能な予測手段(31)と、前記患者パラメータ(K)の予測値に基づいて少なくとも一つの機械パラメータの値(U)を決定する制御手段(32)とを有する適応コントローラを形成していることを特徴とする透析装置。
2. 前記予測手段(31)は所定点で逐時、前記患者パラメータ(K)の値を予測し得る手段(32)を備え、前記患者パラメータ(K)は入力として前記機械パラメータ(U)、かつ出力として前記患者パラメータ(Y)を有する所定の数学的なモデルにおける係数を表わすことを特徴とする請求項1記載の透析装置。

スモル濃度(ODS)及び滲入濃度(RIN)を含む更に2つの機械パラメータを測定し得ることを特徴とする請求項1記載の透析装置。

11. 前記少なくとも一つのセンサ(25)は血液中のヘモグロビン濃度を測定し得る測定手段を含むことを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。
12. 前記測定手段は紫外線放射の吸収を測定する光学的装置に関連することを特徴とする請求項11記載の透析装置。

13. 血漿量CPVにおける変化を式:

$$CPV = 100 \times (Hb0 / Hb - 1)$$

に基づいて計算し得る手段を備え、Hbは同座とする時点における前記ヘモグロビン濃度であり、Hb0は処置の開始時点におけるヘモグロビン濃度であることを特徴とする請求項11又は請求項12記載の透析装置。

14. 総体重喪失(TWL)の実際値を測定し得る第2のセンサ(28)と、總ナトリウム除去(TSR)の実際値を測定し得る第3のセンサ(27)とを備え、前記第2及び第3のセンサは前記機械パラメータの値(U)を決定する前記制御ユニット(13)に接続されていることを特徴とする請求項10から請求項12までの一つに記載の透析装置。

15. 前記メモリ(15)は総体重喪失の所望値(Y<sub>0</sub>)及び時間の経過に従って変化する總ナトリウム除去を記憶し得ることを特徴とする請求項14記載の透

2. 前記モデルは時間の経過により変化する患者パラメータ(K)を有する線形モデルであることを特徴とする請求項1記載の透析装置。

4. 前記予測手段(31)は前記実際値(Y)と前記数学的なモデルに基づいて得た前記患者パラメータのプリセット値との間の誤差誤差を最小化し得ることを特徴とする請求項1又は請求項3記載の透析装置。

5. 前記予測手段(31)はシーケンスの誤りに作用する最小2乗予測値からなることを特徴とする請求項1記載の透析装置。

6. 前記コントローラ手段(32)は前記患者パラメータ(K)及び前記患者パラメータの前記所望値(Y<sub>0</sub>)に基づいて前記機械パラメータの制御値(U)を決定し得る手段(33)を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

7. 前記コントローラ手段(32)は二次線形コントローラからなることを特徴とする請求項6記載の透析装置。

8. 前記患者パラメータは血漿量(CPV)における相対変化からなることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

9. 前記機械パラメータは体重低下(RWL)の濃度からなることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

10. 前記制御ユニット(13)は、透析治療の密度オ

ン調整。

10. 機械パラメータ(RWL, ODS, RIN)の自動設定と、一定値によりこれら機械パラメータの自動設定との間の切り換えを可能とする手段(34)を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

17. 前記制御ユニット(13)に接続されて前記機械パラメータ(U)及び患者パラメータ(Y)の瞬時値及び平均値、並びに透析処置に対する患者の反応を表わす前記患者パラメータ(K)を記憶し、かつオペレータに表示するメモリ(15)及び表示装置(47)を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の透析装置。

18. 使用の際に透析処置を受ける患者に接続される透析ユニット(11)を監視する方法であって、  
- 時間の経過により変化する患者パラメータの所望値(Y<sub>0</sub>)をメモリに記憶する段階と、  
- 前記患者パラメータの実際値(Y)を測定する段階と、  
- 少なくとも一つの機械パラメータ(U)により前記透析ユニット(11)の動作を制御して前記患者パラメータが前記所望値を取るようになせる段階とを備えた前記方法において、

前記動作を制御する前記段階は、処置に対する患者の反応に関連した患者パラメータ(K)の予測(32)と、前記患者パラメータの予測値に基づく前記機械パラメー

タ(U)の制御(18)を含む適応制御であることを特徴とする方法。

19. 前記患者パラメータ(K)を予測する前記段階は、所定点で適時、前記患者パラメータ(K)の値を予測することを含み、前記患者パラメータ(K)は入力として前記機械パラメータ(U)、及び出力として前記患者パラメータ(Y)を有する所定の数学的なモデルの係数を表わしていることを特徴とする請求項1に記載の方法。

20. 前記モデルは時間の経過により変化するパラメータを有する線形モデルであることを特徴とする請求項1に記載の方法。

21. 前記患者パラメータ(K)を予測する前記段階は、前記実数値(Y)と前記数学的なモデルに基づいて得られた前記患者パラメータとの間の誤差関数を最小化する段階に関連することを特徴とする請求項1又は請求項2に記載の方法。

22. 前記患者パラメータを予測する前記段階は、誤りシーケンスに作用する最小2乗予測器(32)に基づいていることを特徴とする請求項1から請求項21までの一つに記載の方法。

23. 前記適応制御の前記段階は、前記予測した患者パラメータ(K)及び前記患者パラメータの前記所望値(Y)に基づいて前記機械パラメータ(U)の制御値を決定する段階に関連していることを特徴とする請求項1から請求項22までの一つに記載の方法。

(Y)と、透析処置に対する患者の反応を表わす前記患者パラメータ(K)との同時値及び平均値をメモリに記憶する段階及び表示する段階を含んでいることを特徴とする請求項1から請求項22までの一つに記載の方法。

24. 前記適応制御の前記段階は、最小2乗予測器に基づいていることを特徴とする請求項23に記載の方法。

25. 前記患者パラメータは、血流量(CPV)における相対変化からなることを特徴とする請求項1から請求項24までの一つに記載の方法。

26. 前記機械パラメータは体重喪失(RWL)の速度からなることを特徴とする請求項1から請求項25までの一つに記載の方法。

27. 更に、透析液の容量オスモル濃度(ODS)及び流入速度(RIN)を含む更に2つの機械パラメータの値を決定する段階に関連することを特徴とする請求項24に記載の方法。

28. 総体重喪失(TWL)の実数値を測定する段階と、総ナトリウム除去(TSR)の実数値を測定する段階とを含み、かつ前記モデルは3入力(U)及び3出力(Y)を有するモデルであることを特徴とする請求項27に記載の方法。

29. 患者パラメータの実数値(Y)を測定する前記段階は、血液中のヘモグロビン濃度を測定する段階を含むことを特徴とする請求項1から請求項28までの一つに記載の方法。

30. 前記ヘモグロビン濃度を測定する前記段階は、赤外線放射の吸収を光学的に測定することを含むことを特徴とする請求項29に記載の方法。

31. 前記機械パラメータ(U)及び患者パラメータ

## 明 細 書

### 透析方法及び透析手段

本発明は透析方法及び透析手段に関する。

血液透析処置を受ける患者、特に透析を行っている間に低血圧がしばしば発生する悪影響を防止するために、透析期間の開始との比較により血流量(以下では時間CPVによっても表わされる。)における百分率変化から測定される患者の血流量を監視するのが好ましいことが知られている。患者の透析満足度を表わし得るパラメータは、心臓循環の血圧であって、CPVと相関することが知られている。

これについては、例えば、約時間 $t=178$ 分までひどい低血圧の発生が記録されている透析期間中の血流量(CPV、実数として)、及び心臓循環血圧(P、点線として)における百分率変化を示している第1図を参照すべきである。これは、透析期間の開始(20分以上)に比較して、虚脱時点までCPVの顕著な低下と、低血圧から虚脱発生の時点までの約1時間の期間中に(急激な負の傾斜曲線から明らかなように)血圧パラメータの急激な低下とが記録されていることに気付くであろう。

現在、血流量の変化を測定する種々の装置が知られており、種々の状況に適用されている。透析の分野では、

更に、例えば体重低下の速度や、透析液の容量オスモル濃度のように、処置期間の過程で臨床上で重要な一定の機械パラメータを変化し得る装置の入手も可能である。これらの機械は、オペレータが透析期間の開始前に一定のプロフィールを定め、次いで同様のパラメータが種々の点で過時、プロフィールにより指定される値を取るように、処置の管理を可能にしている。全ての場合で、これらのパラメータは機械に調整しており、またそれ以上の情報を得られないので、オペレータは患者についてのパラメータ、特に患者の血理学的なパラメータにおける変化の影響を知ることができない。

いくつかの患者パラメータを監視する装置は、例えば特許出願EP-A-29 783号及びEP-A-89 083号に説明されている。特に、トマセツト(Thomasset)の名による特許出願EP-A-29 783号は、血液インピーダンス測定装置と、測定したインピーダンス値が所定のしきい値からはずれるときに患者にある量の塩化ナトリウムを注入する装置とを含むシステムを述べている。この装置は、臨床上の観点からは、殆ど効果のないオン・オフ型式の簡単なフィードバックを行なっている。

これに代わって、トヨタ中央研究所株式会社の名による特許出願EP-A-89 083号は、患者の状態に基づいて処置の開始で血液量を予め定めたプロフィールに従うようにした基本的な直接制御装置に基づく装置を

パラメータの実際値を測定する少なくとも一つのセンサと、前記メモリ及び前記センサに接続されて前記患者パラメータの前記実際値及び所望値を受け取る制御部とを備え、前記制御部は前記透析ユニットに供給される少なくとも一つの機械パラメータの値を利用して前記患者パラメータが前記所望値を取るようになせ得る透析装置において、前記制御部は、透析処置に対する患者の反応に相関した患者パラメータの値を予測し得る予測手段と、前記患者パラメータの予測値に基づく少なくとも一つの機械パラメータの値を決定し得る監視手段とを有する適応コントローラを備えたことを特徴とするものである。

更に、本発明は、使用の際は透析処置を受ける患者に接続される透析ユニットによる透析方法であって、時間の経過により変化し得るメモリにおける患者パラメータの所望値を記憶する段階と、前記患者パラメータの実際値を測定する段階と、前記患者パラメータに前記所望値を取らせるように、少なくとも一つの機械パラメータにより前記透析ユニットの動作を監視する段階とを備えた透析方法において、監視を監視する前記段階は、処置に対する患者の反応に相関した患者パラメータの値の予測を含む適応型式を監視する段階と、前記患者パラメータの予測値に基づき前記機械パラメータを監視する段階とに同連することを特徴とするものである。

実際に、この透析装置は、透析ユニットと患者との間のフィードバック機構により、血液量における相対(百

説明している。この公知装置では、ヘマトクリット(hematocrit)を測定して血液量における変化を得ている。しかし、ヘマトクリットと血液量における変化との間の相互関係、即ち一定の細胞量の仮説に基づいた仮説は余り確立されていないので、ヘマトクリットの測定は、血液量における変化を決定し得るものではないことが示されていた。いずれにしろ、提案された型式の監視は、一般的に患者毎に異なるのみならず、同一個人でさえも異なる時間では異なり得る処置に対する個人的な反応を計算に入れていないので、多数の患者に、又は異なる処置期間に与えられた患者に、更には与えられた処置期間内の異なる時間に適用してもうまくいかない。

更に、この特許は、装置パラメータの取り扱いが受ける制約を計算に入れていない。これらの理由から、説明されている装置は、透析の過程で患者の行動に制約できない変化が要求する状況では効果的でない。

本発明の目的は、好ましくない副作用を最小にすることにより患者の福利を増加し得ると共に、通常求められている浄化目的を達成する(例えば、体重喪失及びナトリウム除去を監視する)少なくとも伝統的な処置と同一の効果を生じ得る透析の方法及び手段を提供することにある。

本発明は、使用の際は透析処置を受けている患者に接続される透析ユニットと、時間の経過により変化し得る患者パラメータの所望値を記憶するメモリと、当該患者

分率)変化のように、患者の福利に極めて重要なパラメータを監視することができる。換言すれば、この透析装置は、透析ユニットにより加えられるストレスに対する患者の反応を時々刻々に評価する。このフィードバック制御は透析ユニット-患者装置の数学的なモデルに基づいている。このモデルの構造が(例えば状態メモリに書き込まれている線形モデルにより)定められると、このモデルは、時間の経過により適宜変化するそのパラメータの値によって完全に個別化される。これらのパラメータは定常形式により透析処置に対する患者の反応を監視しており、それらの瞬時的な値の知識が臨床オペレータに有用な情報を提供する。

ここで、本発明を更に良く理解するために、添付する図面を参照して非限定的な例として好ましい一実施例を説明しよう。

第1図は処置期間の過程で血液透析を受ける患者の福利に相関した2つのパラメータについて時間の経過において測定された変化を示し、

第2図は本発明による透析装置のブロック図を示し、

第3図は第2図における透析装置により用いられるアルゴリズムに対応するフローチャートを示し、

第4図~第7図は、特定の患者のための、従来の型式の一連の処置及び本発明により制御された一連の処置に関して、第1図における前記2つのパラメータの平均値及び標準偏差における時間変化を示す。

第2図を参照すると、本発明による透析装置が全体として番号1により示されている。透析装置1は、入力としてプログラム可能な機械パラメータ（ベクトルU）を受け取っている透析ユニット11と、監視されるべき患者パラメータ（ベクトルY）を測定する1つのセンサ12と、透析ユニット11に供給する機械パラメータUに作用することにより、オペレータがシステム・オペレータ・インタフェース14を介して予め定め、かつメモリ15に記憶される所望の変更を患者パラメータYに行わせる適応型式の制御ユニット13と備えている。

透析装置1は全体として個別的に動作する。即ち、実際の患者パラメータY、所望の患者パラメータY、及び機械パラメータUは所定の時間間隔で監視され、従って各制御サイクルのためにベクトルY、Y'、及びUを定める。あるサイクルと次のサイクルとの間の時間間隔は、サンプリング間隔T、と呼ばれ、例えば31秒に等しい。

公知の方法によりほぼ従来型式の透析ユニット11は、第2図にブロック20により概略的に示され、当該透析ユニットにそれぞれ入力される一対の線21及び22により患者の循環装置に接続されている。制御ユニット13を介して適用される適応制御の観点から、透析ユニット11及び患者20はユニット5を形成し、ユニット5とセンサ・グループ12との間の接続は矢印18により概略的に示されている。

すなわち、（前述のヨーロッパ特許に説明されているように）記憶している装置特性を用いてその吸収からヘモグロビン（Hb）濃度を決定し、一定のヘモグロビン濃度（Hb<sub>0</sub>）及び血漿量における百分率変化に関するゼロ値により表わされた透析の開始で0点を自動的に判断し、次の式に基づき一時点から他の時点までのCPVの値を決定する。

$$CPV = 100 \times (Hb_0 / Hb - 1) \quad (1)$$

実際に、PVが血漿量の絶対値であるときは、Qはヘモグロビンの量であり、かつPV、Q、は時間tにおけるこれらパラメータの値である。その場合に、

$$Hb = Q / PV$$

$$Hb_0 = Q_0 / PV_0$$

$$CPV = 100 \times (PV - PV_0) / PV_0 \\ = 100 \times (Q / Q_0) \times (Hb_0 / Hb) - 1$$

実際に、透析が進行している間は高であり、ヘモグロビンの量が一定、即ちQ=Q<sub>0</sub>であると仮定すると、式(1)は最後の式から得られる。

制御ユニット13は、線23を介してシステム・オペレータ・インタフェース14に接続され、従って患者パラメータの所望値Y<sub>0</sub>を読み取り、駆動状態（手動若しくは自動、又は監視期間の中断）、力し、サンプリング時間T<sub>1</sub>、処置時間T、最終的な体重低下FWL、最終的なナトリウム除去FSR及び通常の透析の特性である全ての機械パラメータを入力することができる。更

図示の実施例において、制御ユニット13から線40を介して透析ユニット11へ入力として供給される機械パラメータは、線3であり、以下ではRWLにより表わされている体重喪失の速度、ODSにより表わされている透析液の流量オスモル濃度、及び注入速度RINを含むものである。

第2図から明らかなように、センサ・グループ12は3つのセンサ、具体的には、血漿量CPVにおける百分率変化を測定する第1のセンサ25、その時点で問題の総体重喪失TWL（患者の体重）を測定する第2のセンサ26、及びその時点で問題の総ナトリウム除去TSRを測定する第3のセンサ27を含む。これらのパラメータCPV、TWL及びTSRは線28を介して制御ユニットに対する入力として供給される患者パラメータを決定する。詳細には、総体重喪失を計算する第2のセンサ26は、公知のものであり、透析ユニット11に関連されてもよい。第3のセンサ27は、例えば透析ユニットに入り、かつ出て行くナトリウム濃度を測定することにより、総ナトリウム除去を計算し、透析の流れを測定する。CPVを測定する第1のセンサ25は、例えば透析ユニット11の出口で体外血液循環線に設置され、かつ光学的な装置により（例えば、同一出頭人の名により1981年7月15日に出願されたヨーロッパ特許出願A-0487804号に説明されている方法により）、血液による紫外線放射吸収を測定する適当なセン

に、制御ユニット13は、線30を介して、その計算に必要なデータ及び計算の結果を交換するメモリ15に接続されている。2本の線28及び30は、ここで説明する方法を示すために単純に分けて示されており、前記方法は実際に一つの接続を形成する間に、所望のプロファイルを定めると仮定している。

詳細には、制御ユニット13は予測器31とコントローラ32とを備えており、両者は一つの適応コントローラを形成し、かつ説明のために単純に分けて示されているが、実際では、概略的に一つの構成要素により表わされている。

予測器31は、3つの入力（機械パラメータU）及び3つの出力（患者パラメータY）を有する独立した装置として患者-透析ユニット装置6を説明する数学的なモデルに基づくものであって、以下で詳細に説明するように、与えられた時点で透析装置に対する患者の反応に相関された患者パラメータR（即ち、患者-透析ユニット装置6の数学的なモデルのパラメータ）の同時値を計算する。

このようにして得られた患者パラメータは、予測器31から線41を介してコントローラ32に伝達される。コントローラ32の機能は装置インタフェース14により供給される状態に基づいて機械パラメータ（RWL、ODS及びRIN）の現在値を決定することである。

特に、オペレータが通常の（手動）動作を要求したと

きは、システム・オペレータ・インタフェース14は、コントローラ32は機械パラメータ用の一定値を計算する。一方、オペレータが自動（制御された）動作を要求したときは、コントローラ32は、以下で詳細に示すように、第1に計算された患者パラメータKを用いて所定の制御関係に基づいてこれらの値を計算する。いずれにしろ、コントローラ32は、図40を介して透析ユニット11に対する出力としてRWL、ODS、RINの時給値を供給する。

システム・オペレータ・インタフェース14は、例えばインタフェース14に行く図46によりインタフェース14に接続されたキー・ボード45と、システム・オペレータ・インタフェース14から出発する図47によりシステム・オペレータ・インタフェース14に接続されたスクリーン47とを介して、オペレータと対話するために用いられる。更に、インタフェース14は装置の動作を訂正するために関連の全てのデータを記憶するメモリ5にも接続されている。従って、インタフェース14は、患者パラメータ用の所望プロファイルY<sub>0</sub>を入力し、かつ記憶するために用いることができ、透析期間中の個々の時間で必要なデータ及び情報を制御ユニット13に供給し、処置期間の評価のためにオペレータに有用な全ての情報を記憶させると共に表示させ、かつ訂正する時（手動、自動又は処置期間の終り）でも装置の動作方法を変更することができる。

されると（ブロック54のノー出力）、ブロック55は、コントローラ32が過去の履歴を考慮して計算された機械パラメータRWL、ODS及びRINのために一定値をセットすることを意味する動作に移行する。ベクトルU<sub>1</sub>を定めるこれらの値は、図40を介して透析ユニット11に供給される（ブロック56）。次いで（ブロック57）、コントローラ32はサイクル・カウンタを増加させ、かつ（ブロック58）処置時間が終端（ $t = T$ ）に到達していなかったか、及びオペレータが処置期間に対する終端（ $S = E$ ）が要求されなかったかをチェックし、そうでない場合は（ノー出力）、ブロック54に戻り、必要とする制御の型式をチェックする。

その次に、自動制御がセットされると（ $S = A$ ）、ブロック54からブロック59に行き、第1のサイクルと次のサイクルとの間で指定された時間間隔が過ぎたか否かを調べるチェックを行なう。これがノー（ブロック58のノー出力）の場合は、透析装置はブロック54に戻る。しかし、指定された時間が過ぎたときは、ブロック59から適応制御の段階に係わるブロック61へ行き、予測器31及びコントローラ32が機械パラメータの現在制御値のためのベクトルU<sub>1</sub>を計算する。

特に、（ブロック61）により開始する継続的なサイクルにおいて、予測器31はその時点でセンサ25～27により測定された患者パラメータRWL<sub>1</sub>、TWL<sub>1</sub>、TSR<sub>1</sub>の値を含むベクトルY<sub>1</sub>を受け取り、

透析装置1は、透析期間におけるシーケンスの段階を示す第3図を参照して、以下で説明する方法により動作する。

詳細において、処置期間は、ベクトルY<sub>0</sub>、処置期間長T、サンプリング時間T<sub>s</sub>、装置の初期状態S、患者-透析ユニット装置5のパラメータの初期値及びベクトルK<sub>0</sub>により、患者パラメータ用の所望プロファイルの入力により開始する（ブロック50）。これらの値は、通常の方法において定められた平均的な患者に関連し得るか、好ましくは、前の処置期間で特定の患者の平均的な初期行動を解析した結果でもよい。更に、この透析装置は、最終的な体重損失F<sub>WL</sub>、最終的なナトリウム除去量F<sub>SR</sub>、及び通常の透析（例えば、透析液の温度）において用いられるパラメータを得る。次いで（ブロック52）、サイクル・カウンタ1が初期化され、透析装置は、オペレータが例えばキー・ボード45上の特殊キーを押すことにより供給される処置期間の開始コマンドを待機する（ブロック53）。開始コマンドを受け取ると直ちに、制御ユニット13は本来の透析を開始する。

透析装置は、必要とする装置の型式、即ち設定は手動にするのか、又は自動にするのかに基づくチェックにより開始する（ブロック54）。これは、オペレータが常時自動制御を放棄するように決定し、かつ通常の方法により手動制御動作の透析ユニット11に、またその逆に切り換えることができるためである。手動制御がセット

次に（ブロック52）予測器31はモデルパラメータ・ベクトルK<sub>1</sub>の既存値を計算する。このために、予測器31は患者-透析ユニット装置5の数学的なモデルを用いる。このモデルは、未知の又は時間の経過により変化し得るパラメータにより特徴付けられた線形型式例である。状態メモリに書き込まれており、使用される数学的なモデルの1例は、以下のようである。即ち、

$$X = A * X + B * U$$

$$Y = C * X$$

ただし、Uは入力のベクトル（機械パラメータ）、Yは出力のベクトル（患者パラメータ）、また、

$$\begin{array}{ccccccc} k1 & 0 & k2 & & k5 & k6 & -k5 \\ A = & 0 & 0 & 0 & B = & 1 & 0 & -1 & C = & 1 \\ k3 & 0 & k4 & & k7 & k8 & b33 \end{array}$$

ただし、b33は点線を用いられる階段の型式に従う既知の項であり、k1～k8は未知のパラメータであって、一般的に時間と共に変化し、かつ予測器により各サイクルについて計算されたパラメータ用のベクトルK<sub>1</sub>を構成している。

予測器31はパラメータk1～k8の値を決定する最小2乗予測器であり、パラメータk1～k8は、患者パラメータの履歴の2次の総和、即ち後々の時点で（センサ25～27により測定された）患者パラメータの真値と、既知のアルゴリズムを用いて各サイクル1

について、実際のシーケンスの入力（観測パラメータ）用のモデルにより予測された値との間の差の2乗により表わされたコスト関数を最小化する。

パラメータ $k_1 \sim k_{18}$ を計算した後、ブロック82に行き、そこでコントローラ82は、所望値 $Y$ 、及び予測した患者パラメータ $K$ から開始して、観測パラメータの現在値 $U$ 、を決定し、これらがコントローラそれ自体によりセットされる制御関係に従って患者パラメータ用の所望プロファイル $Y$ 、を得ることを可能にする。例えば、コントローラ82はティバルディ(M. Tibaldi)による著書「自動制御II (Controlli automatici II)」、1989年ピタゴラ・エディトリーチエ(Pitagora Editrice)に記載されているLOR（線形直交レギュレータ）コントローラからなる。このコントローラは、制御（患者-透析ユニット装置5）により透析装置の線形モデルを予測し、制御関係が最小化する直交型式のコスト関数を生ずることを特徴としている。次いで、ブロック82から既に説明したブロック83へ行って、透析ユニット11を制御し、カウンタを増加させ、かつ処置期間は終了したか否かを確立するためのチェックを行なう。説明した段階は、処置期間の終了まで反復され（ブロック83のイエス出力）、その後処置が中断される。

本発明による透析装置を用いて得られる主な効果は、この透析装置が同時に治療の結果を低下させることなく、

に対するばらつき（減少）を制御することにより得られるかを明確に示す。

この透析装置の他の効果は、予測器により定量化されている装置5のモデルのパラメータにより、透析装置に対する患者の生理的応答を監視することができるということにある。この情報は、通常的にせよ又は自動的にせよ、単純に処置期間の管理にとって臨床上で無いもなく重要な情報である。

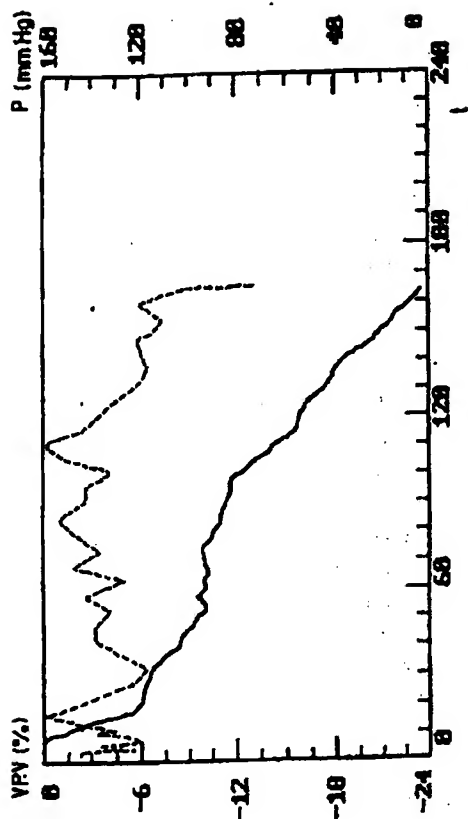
最後に、本発明により得られる請求の範囲を逸脱することなく、説明し、かつ図示した方法に対して変形及び変更が可能なのは明らかである。特に、モデル、予測器及びコントローラは説明したものと異なってもよいことを強調する。更に、透析装置は種々に異なる臨床状況の制御に適している。実際に、観測パラメータRWLのみの連続な操作によって血漿量の変化用に所望のプロファイルを得ることが可能なある範囲の患者が存在する。この場合に、患者-透析ユニット装置は1入力及び1出力を有する装置に縮小され、その結果として決定すべきパラメータ数が減少され、これに対応して予測器やコントローラが簡素化される。他方、他の範囲の患者の場合は、3つの観測パラメータRWL、ODS及びRINのために連続な調整が行なう必要があり、このような調整に制約をもたらし（例えばRWLの食体は患者の体重喪失と等しくなければならない。）。この場合に、透析装置は3入力、1出力を有するものとなり、制約となり、

血液透析装置中に頻発に発生する副作用を低減させることができるということにある。これは、処置中に個々の時点で個々の患者の行動を考慮したフィードバック制御により達成されるものであって、例えば血漿量における百分率変化、そして患者の血圧のように最も重要な患者パラメータを制御できるように、時間によって変化するパラメータを有するモデルを用いて患者-透析ユニット装置を説明している。

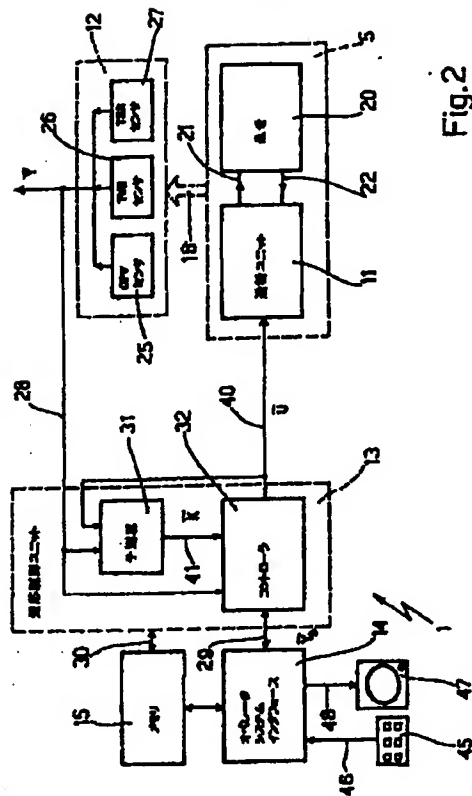
このために、本発明による透析装置の結果を示すものとして、例えば同一のタイプの患者に係わる通常の透析期間におけるCPV及び血圧についての平均変化及び標準偏差をそれぞれ示している第4図及び第5図を参照すべきである。第4図では、血漿量の食水の注入（低血圧に対する最も通常の治療上の処置のうちの一つ）のために、血漿量CPVの百分率変化における顕著なばらつきが観測パラメータの急激な低下と、その後の増加から来ることは、明らかである。

第5図では、逆に、低血圧（80 mm Hg）に至る血圧の低下と、注入処置のための血圧曲線のばらつきを明確に読み取ることができる。他方、第6図及び第7図は、本発明の指示に従って3つの自動透析を同一患者に行なったときに、第4図及び第5図と同一のパラメータについての平均値及び標準偏差の変化を示している。これらの図は、どのようにして患者の透析回数増加した血圧の安定が血漿量における百分率変化（値に於いて所望値

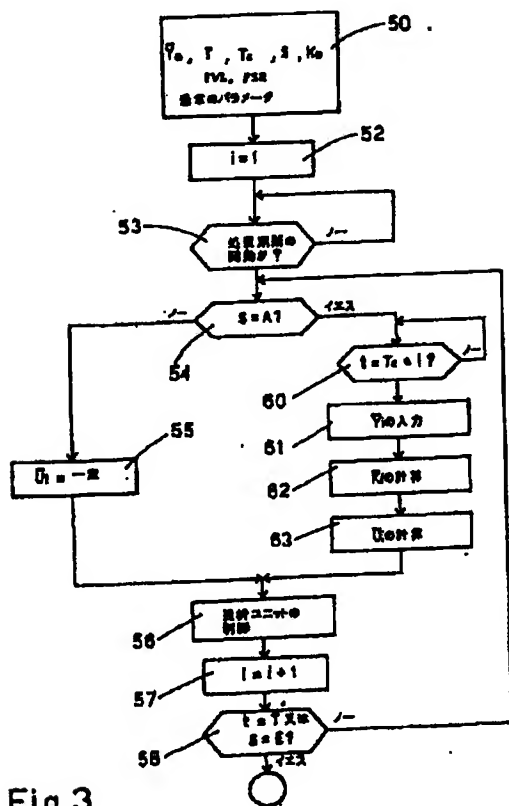
かつ多数の患者に適用という利点、特に処置期間に関して処置に大きな結果を確保する利点がある。しかし、最大の効果は、複雑さを増加させるが、以上で説明した3入力及び3出力を有する実装装置を用いることにより、得られる。



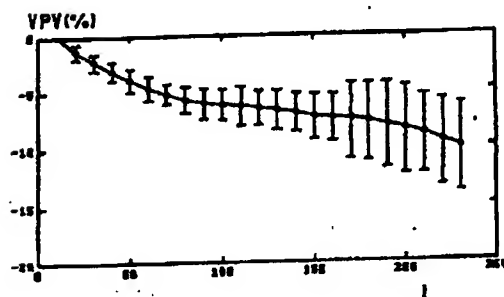
**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig.3**



**Fig.4**

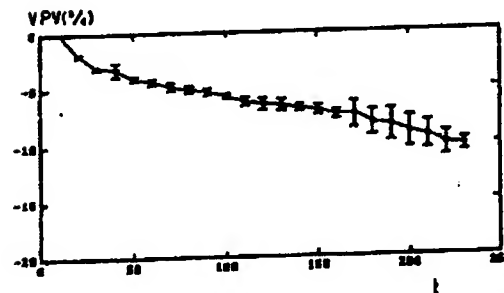


Fig.6



【公報種別】特許法第17条第1項及び特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成12年3月14日(2000. 3. 14)

【公表番号】特表平8-500948

【公表日】平成6年2月3日(1994. 2. 3)

【年通号数】

【出願番号】特願平5-501854

【国際特許分類第7版】

A61M 1/14 551

【F I】

A61M 1/14 551

平 8 補 正 第 1 号

平成11年7月 日

特許庁長官 横山 隆夫

1. 事件の要旨

平成5年特許第501854号

2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 ホスバル リミテッド

3. 代 理 人

所 在 千100-0984 東京都千代田区大平町二丁目2番1号  
所 在 所 大 手 町 ビル 3 階 3 号 1  
電 話 (03) 2111 8881 (代 表)  
代 名 (03) 2111 8881 (代 表)

4. 特許請求の範囲

請求の範囲

5. 補正対象項目名

請求の範囲

6. 補正の内容 明細書のとおり

図表の概図

1. 図1の例に適用される患者に適用される選択ユニット(11)と、時間の経過により変化する患者パラメータの算出値(Y)を記憶するメモリ(12)と、前記患者パラメータの算出値(Y)を記憶する少なくとも一つのセンサ(13)と、前記メモリ(14)及び前記センサ(15)に接続されて前記患者パラメータの算出値(Y)及び前記算出値(Y)を受け取る制御ユニット(16)とを備え、前記制御ユニット(16)は前記選択ユニット(11)は供給される少なくとも一つの増幅パラメータの値(Z)を決定して前記患者パラメータを算出することが可能な選択装置において、前記制御ユニット(16)は、選択装置に対する患者の応答に関連した患者パラメータ(X)の値を予測することが可能な予測手段(21)と、前記患者パラメータ(X)の予測値に基づいて少なくとも一つの増幅パラメータの値(U)を決定する制御手段(22)とを有する増幅コントローラを形成していることを特徴とする選択装置。
2. 前記予測手段(21)は所定時に、前記患者パラメータ(X)の値を予測し得る手段(23)を備え、前記患者パラメータ(X)は入力として前記増幅パラメータ(U)、かつ出力として前記患者パラメータ(X)を有する所定の患者パラメータ(U)における係数を表わすことを特徴とする前記増幅コントローラ。
3. 前記増幅コントローラは時間の経過により変化する患者パラメータ(X)を有する増幅モデルであることを特徴とする前記増幅コントローラ。
4. 前記増幅コントローラ(21)は前記患者パラメータ(X)と前記患者パラメータ(X)の予測値とを比較して前記患者パラメータ(X)の予測値と前記患者パラメータ(X)の値との間の誤差を最小化し得ることを特徴とする前記増幅コントローラ。
5. 前記増幅コントローラ(21)はシーケンスの部に利用する最小2乗予測法からなることを特徴とする前記増幅コントローラ。
6. 前記増幅コントローラ手段(22)は前記患者パラメータ(X)及び前記患者パラメータ(X)の算出値(Y)に基づいて前記増幅パラメータ(U)の算出値(U)を決定する手段(23)を備えていることを特徴とする前記増幅コントローラのうちの一つに記述の増幅装置。
7. 前記増幅コントローラ手段(22)は二次増幅コントローラからなることを特

法とする請求項8記載の選択装置。

4. 前記患者パラメータに血流量(CPV)における相対変化からなることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の選択装置。

5. 前記機械パラメータは体重量下の速度(RWL)からなることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の選択装置。

6. 前記制御ユニット(13)は、透析液の容積オスモル濃度(ODS)及び注入速度(RIN)を含む2つの機械パラメータを発生させることを特徴とする請求項9記載の選択装置。

7. 前記少なくとも一つのセンサ(28)は血液中のヘモグロビン濃度を測定し得る測定手段を含むことを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の選択装置。

8. 前記測定手段は体外放射線の吸収を測定する光学的手段に附随することを特徴とする請求項11記載の選択装置。

9. 血流量CPVにおける変化を式：

$$CPV = 100 \times (Hb0 / Hb - 1)$$

に基づいて計算し得る手段を備え、Hbは測定する時点における前記ヘモグロビン濃度であり、Hb0は処置の開始時点におけるヘモグロビン濃度であることを特徴とする請求項11又は請求項12記載の選択装置。

10. 透析液損失(TWL)の実際値を測定し得る第2のセンサ(38)と、第ナトリウム濃度(NaR)の実際値を測定し得る第3のセンサ(37)とを備え、前記第2及び第3のセンサは前記機械パラメータの値(U)を決定する前記制御ユニット(13)に接続されていることを特徴とする請求項10から請求項13までの一つに記載の選択装置。

11. 前記メモリ(18)は透析液損失の実際値(Y)及び時間の経過によって変化する第ナトリウム濃度を正確に得ることを特徴とする請求項14記載の選択装置。

12. 機械パラメータ(RWL, ODS, RIN)の実際値と、一定値によりこれら機械パラメータの平均値とを切り取り換えを可能とする手段(34)を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の選択装置。

17. 前記制御ユニット(13)に接続されて前記機械パラメータ(U)及び患者パラメータ(Y)の瞬時値及び平均値、並びに透析装置に対する患者の反応を要する前記患者パラメータ(K)を記憶し、かつオペレータに表示するメモリ(18)及び表示装置(47)を備えていることを特徴とする前記請求項のうちの一つに記載の選択装置。

18. 使用の際に透析装置を受ける患者に接続される透析ユニット(11)を監視する方法であって、一時間の経過により変化する患者パラメータの実際値(Y<sub>n</sub>)をメモリに記憶する段階と、

一前記患者パラメータの実際値(Y)を算出する段階と、

一少なくとも一つの機械パラメータ(U)により前記透析ユニット(11)の動作を制御して前記患者パラメータが前記実際値を取るようになるまでを特徴とする前記方法において、

前記動作を制御する前記段階は、装置に対する患者の反応に相関した患者パラメータ(K)の予測(32)と、前記患者パラメータの予測値に基づく前記機械パラメータ(U)の制御(33)とを含む連成制御であることを特徴とする方法。

19. 前記患者パラメータ(K)を予測する前記段階は、所定時に、前記患者パラメータ(K)の値を予測することを含み、前記患者パラメータ(K)は入力として前記機械パラメータ(U)及び出力として前記患者パラメータ(Y)を有する算出の数学的なモデルの係数を含むことを特徴とする請求項18記載の方法。

20. 前記モデルは時間の経過により変化するパラメータを有する状態モデルであることを特徴とする請求項18記載の方法。

21. 前記患者パラメータ(K)を予測する前記段階は、前記患者パラメータの実際値(Y)と前記数学的なモデルに基づいて得られた前記患者パラメータの予測値との間の誤差関数を最小化する段階を含むことを特徴とする請求項18又は請求項20記載の方法。

22. 前記患者パラメータを予測する前記段階は、誤りスケジューに作用する最小2乗法(32)に基づいていることを特徴とする請求項18又は請求項20

1までの一つに記載の方法。

23. 前記透析装置の測定段階は、前記予測した患者パラメータ(K)及び前記患者パラメータの実際値(Y<sub>n</sub>)に基づいて前記機械パラメータ(U)の制御値を決定する段階を含むことを特徴とする請求項18から請求項22までの一つに記載の方法。

24. 前記制御装置の前記段階は、2次元プロットローラに基づいていることを特徴とする請求項23に記載の方法。

25. 前記患者パラメータは、血流量(CPV)における相対変化からなることを特徴とする請求項18から請求項24までの一つに記載の方法。

26. 前記機械パラメータは体重量下の速度(RWL)からなることを特徴とする請求項18から請求項25までの一つに記載の方法。

27. 更に、透析液の容積オスモル濃度(ODS)及び注入速度(RIN)を含む更に2つの機械パラメータの値を決定する段階を含むことを特徴とする請求項26記載の方法。

28. 透析液損失(TWL)の実際値を測定する段階と、第ナトリウム濃度(NaR)の実際値を測定する段階とを備え、かつ前記モデルは入力(U)及び出力(V)を有するモデルであることを特徴とする請求項27記載の方法。

29. 患者パラメータの実際値(Y)を算出する前記段階は、血液中のヘモグロビン濃度を測定する段階を含むことを特徴とする請求項18から請求項28までの一つに記載の方法。

30. 前記ヘモグロビン濃度を測定する前記段階は、体外放射線の吸収を光学的に測定することを含むことを特徴とする請求項29記載の方法。

31. 前記機械パラメータ(U)及び患者パラメータ(Y)と、透析装置に対する患者の反応を要する前記患者パラメータ(K)との瞬時値及び平均値をメモリに記憶する段階及び表示する段階を備えていることを特徴とする請求項18から請求項30までの一つに記載の方法。

